

BEST AVAILABLE COPY

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-125744

(43)Date of publication of application : 10.05.1994

(51)Int.Cl.

A23L 1/327

C07C 7/12

C07C 11/21

C11B 3/10

C11B 7/00

(21)Application number : 04-043420

(71)Applicant : YUNGEN:KK

(22)Date of filing : 28.02.1992

(72)Inventor : MIURA KENJI  
TOMIOKA NOBUKAZU  
FUKUDA MITSUKO

## (54) SEPARATION OF SQUALENE-CONTAINING COMPOSITION

## (57)Abstract:

PURPOSE: To give a process for separating squalene-containing composition where squalene and other useful substances than squalene can be separated from the livers of sharks living in deep seas as they are kept fresh stably.

CONSTITUTION: The livers of sharks living in deep seas are minced to allow the liver oil to flow out of the livers. Then, the minced livers and the liver oil are subjected to filtration through flannel to separate the squalene-containing composition as a filtrate. Or the livers are minced to allow the shark liver oil to flow out of the livers, and the minced product and the liver oil are stirred at a temperature lower than 50°C. Then, the mixture is subjected to filtration operation using flannel as at least one filtration material to separate the squalene-containing composition.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 21.06.1993

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2092247

[Date of registration] 18.09.1996

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-125744

(43) 公開日 平成 6 年 (1994) 5 月 10 日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 2 3 L 1/327		9281-4B		
C 0 7 C 7/12				
	11/21	9280-4H		
C 1 1 B 3/10		2115-4H		
	7/00	2115-4H		
審査請求 有 請求項の数 5 (全 7 頁)				

(21) 出願番号	特願平4-43420	(71) 出願人	592046460 株式会社ユンゲン
(22) 出願日	平成 4 年 (1992) 2 月 28 日		秋田県仙北郡太田町横沢字堀ノ内 1-4
		(72) 発明者	三浦 健治
			宮城県仙台市若林区遠見塚 2-33-2
		(72) 発明者	富岡 伸和
			秋田県仙北郡太田町横沢字堀ノ内 1-4
			株式会社ユンゲン内
		(72) 発明者	福田 光子
			秋田県仙北郡太田町横沢字堀ノ内 1-4
			株式会社ユンゲン内
		(74) 代理人	弁理士 中村 静男 (外 2 名)

(54) 【発明の名称】 スクワレン含有組成物の分離方法

(57) 【要約】

【目的】 深海鮫の肝臓からスクワレンおよびスクワレン以外の有用物質を共に安定に取り出すことができる、スクワレン含有組成物の分離方法を提供する。

【構成】 深海鮫の肝臓を細切して前記肝臓中からサメ肝油を流出させた後、前記細切による細切物と前記サメ肝油とに、濾材として少なくともフランネルを用いた濾過操作を施し、スクワレン含有組成物を濾液として分離する。また、深海鮫の肝臓を細切して前記肝臓中からサメ肝油を流出させ、前記細切による細切物と前記サメ肝油とを 50℃以下の温度で攪拌した後、攪拌混合物に濾材として少なくともフランネルを用いた濾過操作を施して、スクワレン含有組成物を濾液として分離する。

(2)

特開平6-125744

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 深海鮫の肝臓を細切して前記肝臓中からサメ肝油を流出させた後、前記細切による細切物と前記サメ肝油とに、濾材として少なくともフランネルを用いた濾過操作を施し、スクワレン含有組成物を濾液として分離することを特徴とするスクワレン含有組成物の分離方法。

【請求項2】 深海鮫の肝臓を細切して前記肝臓中からサメ肝油を流出させ、前記細切による細切物と前記サメ肝油とを50℃以下の温度で攪拌した後、攪拌混合物に濾材として少なくともフランネルを用いた濾過操作を施して、スクワレン含有組成物を濾液として分離することを特徴とするスクワレン含有組成物の分離方法。

【請求項3】 濾材として、フランネルと共に活性炭を用いる、請求項1または請求項2に記載のスクワレン含有組成物の分離方法。

【請求項4】 スクワレン含有組成物を濾液として分離した後に、この濾液を遠心分離に付して上清を分取することにより前記濾液中に含まれるタンパク質を除く工程を行う、請求項1ないし請求項3のいずれかに記載のスクワレン含有組成物の分離方法。

【請求項5】 上清に滅菌処理を施す工程を行う、請求項4に記載のスクワレン含有組成物の分離方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はスクワレン含有組成物の分離方法に係り、特に、深海鮫の肝臓からのスクワレン含有組成物の分離方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 アイザメ、ユメザメ、ヘラツノザメ、カスミザメ、シラツボザメ等の深海鮫の肝臓中にはスクワレンが含まれている。さらに、スクワレン以外にも、鮫の種類により異なるが、ビタミン類や各種脂肪酸等、ヒトにとって有用な種々の成分が含まれている。このため、深海鮫のサメ肝油は従来より薬用等として利用されてきている。

【0003】 深海鮫の肝臓からのサメ肝油の採油方法としては、普通は蒸煮圧搾法が適用され、ビタミンA油を目的とする場合はアルカリ消化法が適用されている。また、深海鮫の肝臓の細切物を加熱しつつこれに水蒸気を負荷して油分を抽出した後、遠心分離により肝組織を除去して、スクワレンを含有するサメ肝油を採取する方法も知られている (Heilbron et. al. J. Chem. Soc. 1926 P 1630)。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、蒸煮圧搾法や、加熱しながらの水蒸気負荷と遠心分離法とを組合わせた方法等の従来法により、深海鮫の肝臓からスクワレンを含有するサメ肝油を採取した場合には、スクワレン以外の有用物質の熱分解あるいは変性が起こり易い

2

という問題があった。また、従来法により採取したサメ肝油には、臭気が強いう難点や、比較的濃く着色されているという難点があった。

【0005】 したがって本発明の目的は、深海鮫の肝臓からスクワレンおよびスクワレン以外の有用物質を共に安定に取り出すことができる、スクワレン含有組成物の分離方法を提供することにある。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 上記目的を達成する本発明のスクワレン含有組成物の分離方法は、深海鮫の肝臓を細切して前記肝臓中からサメ肝油を流出させた後、前記細切による細切物と前記サメ肝油とに、濾材として少なくともフランネルを用いた濾過操作を施し、スクワレン含有組成物を濾液として分離することを特徴とするものである (以下、この方法を方法1という)。

【0007】 また、上記目的は、深海鮫の肝臓を細切して前記肝臓中からサメ肝油を流出させ、前記細切による細切物と前記サメ肝油とを50℃以下の温度で攪拌した後、攪拌混合物に濾材として少なくともフランネルを用いた濾過操作を施して、スクワレン含有組成物を濾液として分離することを特徴とする本発明のスクワレン含有組成物の分離方法によっても達成された (以下、この方法を方法2という)。

【0008】 以下、本発明を詳細に説明する。最初に本発明の方法1について説明すると、この方法1では、まず、深海鮫の肝臓を細切する。出発原料である深海鮫の肝臓は、スクワレンを含有している種の肝臓であれば特に限定されるものではなく、アイザメ、ユメザメ、ヘラツノザメ、カスミザメ、シラツボザメ等の深海鮫の肝臓を用いることができる。深海鮫の肝臓を細切するにあたっては、肝臓中の血液が溶血しないように留意する。サメ肝油中に血液溶血物が混入すると最終的に得られるスクワレン含有組成物に色が付くので、注意を要する。細切物の形状は特に限定されるものではないが、例えば1cm角程度の大きさに細切する。細切に伴い、肝臓中のサメ肝油が流出する。

【0009】 次いで、流出したサメ肝油と細切により得られた細切物とに、濾材として少なくともフランネルを用いた濾過操作を施す。このときの濾過操作としては、例えば自然濾過や吸引濾過を適用することができる。フランネルを濾材として用いることにより、肝臓の組織片や肝臓中の尖異物がフランネルに吸着されるため、他の濾材を用いた場合よりも効率よく夾雑物を取り除くことができる。この濾過操作による濾液を取得することにより、目的とするスクワレン含有組成物を深海鮫の肝臓から分離することができる。

【0010】 上述のようにしてスクワレン含有組成物を分離する方法1によれば、分離過程での有用物質の分解等が抑制されるため、スクワレンおよびスクワレン以外の有用物質 (例えばビタミン類や各種脂肪酸) を共に安

3

定に取り出すことができる。

【0011】次に、本発明の方法2について説明する。この方法2では、上述した方法1と同様にして深海鮫の肝臓を細切して肝臓からサメ肝油を流出させた後、細切による細切物とサメ肝油とを50℃以下の温度で攪拌する。このときの攪拌は、ガラス棒、竹棒等を用いて、あるいはロータリーエバポレーター等により、丁寧に行うことが好ましい。攪拌温度が50℃を超えると、攪拌混合物中の有用物質の熱分解あるいは変性をまねくため好ましくない。特に好ましい攪拌温度は、20～50℃である。攪拌温度を20～50℃にすることにより、攪拌混合物中の有用物質と夾雑物との凝固や結合を特に容易に抑制することができると共にフランネルでの濾過がし易くなる。

【0012】方法2では、このようにして細切物とサメ肝油とを攪拌した後、攪拌混合物に方法1と同様の濾過操作を施して、スクワレン含有組成物を濾液として分離する。この方法2によれば、前述の方法1よりも更に高効率で、目的とするスクワレン含有組成物を分離することができる。

【0013】なお、方法1および方法2においては、濾材としてフランネルと共に活性炭を用いてもよい。活性炭を併用することにより、サメ肝油中の夾雑物を更に効率よく取り除くことができると共に、特異臭気を取り除くことができる。このときの活性炭の種類および形状は特に限定されるものではなく、例えば200メッシュのヤシ殻活性炭末を用いることができる。活性炭末を用いる場合は、活性炭末を発泡ウレタン樹脂に吹き付けて活性炭布【例えばクラレケミカル（株）製のクラシート（商品名）】としたものを用いることが特に好ましい。また、活性炭を併用するにあたっては、濾液中に活性炭が混入しないように、例えば2枚のフランネルで活性炭あるいは活性炭布を挟持する等の対策を取ることが好ましい。

【0014】また、方法1および方法2においては、得られたスクワレン含有組成物の抗原性を低下させることを目的として、このスクワレン含有組成物中に含まれるタンパク質を除く工程を行うことが好ましい。この工程は、例えば、スクワレン含有組成物からなる得られた濾液を遠心分離に付して上清を分取することにより行うことができる。このとき使用する遠心分離器としては冷却遠心機が特に好ましい。冷却遠心機を用いることにより、有用物質の熱分解や変性を抑制しつつ、効率よくタンパク質を取り除くことができる。遠心分離は、4,000～6,000rpmで行うことが好ましい。4,000rpm未満の回転数では、濾液中に含まれる脂肪酸とタンパク質とを分離することが困難であるため好ましくない。また、6,000rpmを超える回転数では、取り除こうとするタンパク質の一部である酵素が分解してしまい、分解したものを取り除くことが困難になるため好ま

(3)

特開平6-125744

4

しくない。遠心時間は、遠心分離に付す濾液の量に依りて適宜選択される。

【0015】遠心分離によるタンパク質の除去操作は1回でもよいが、1回の操作では上清と沈澱層との間に不完全層部位が残存し、上清の分取時にこの不完全層部位が上清中に混入するため、混入した不完全層部位中のタンパク質を十分に取り除くうえからは、2回以上行うことが好ましい。遠心分離操作を複数回行う場合、各操作での遠心条件は同一でもよいし、適宜変更してもよい。

【0016】本発明の方法1および方法2においては、上述のようにしてタンパク質を除く工程を行った後でも、出発原料に由来する微生物あるいは分離過程で混入した微生物がスクワレン含有組成物中に存在する可能性があるため、タンパク質除去工程後に、得られた上清に滅菌処理を施す工程を行うことが好ましい。滅菌処理は、例えば、孔径0.45μm程度のマイクロフィルタを濾材として用いた吸引濾過法や、超高温殺菌法（UHT法：例えば130℃で3秒間）、高圧滅菌法（例えば120℃20分）、あるいは蒸気消毒法（例えば120℃20分）等の方法により行うことができる。滅菌処理は1つの方法でのみ行ってもよいし、複数種の方法を組合わせて行ってもよい。なお、滅菌処理を行う場合には、スクワレン含有組成物中の有用物質ができるだけ熱分解あるいは変性しないように条件を選択することが好ましい。

【0017】このようにして分離されたスクワレン含有組成物は、スクワレン以外に、安定に取り出された他の有用物質（例えばビタミン類や各種脂肪酸）をも含有しており、免疫賦活作用等の種々の生物活性作用を有している。そして、このスクワレン含有組成物の毒性は極めて低く、人畜に対して実質的に無害である。したがって、このスクワレン含有組成物は、例えば医薬品の原料や機能性食品の原料として有用である。スクワレン含有組成物を用いて機能性食品を製造するにあたっては、例えば、得られたスクワレン含有組成物をそのまま飲料に加工する、得られたスクワレン含有組成物をゼラチンカプセル等のカプセルに封入する等の方法を適用することができる。

【0018】

【実施例】以下、本発明の実施例について説明する。

実施例1

まず、シラツボザメの肝臓100gを1cm角程度の大きさに細切し、細切に伴って流出したサメ肝油と細切により得られた細切物とをロータリーエバポレーターを用いて丁寧に攪拌した。このとき、攪拌温度が50℃となるように調整した。次いで、200メッシュのヤシ殻活性炭末を発泡ウレタン樹脂に吹き付けて得た活性炭布【クラレケミカル（株）製のクラシート（商品名）】を2枚のフランネルで挟持したものを濾材として用いて、攪拌混合物に自然濾過操作を施し、スクワレン含有組成

(4)

特開平6-125744

5

6

物を濾液として分離した。

【0019】次に、得られた濾液（スクワレン含有組成物）を、5,000rpmで20分の条件で冷却遠心機〔商品名：ユニバーサル冷却遠心機Model 5800、（株）久保田製作所製〕による遠心分離に付して、上清を分取した。分取した上清を、5,000rpmで10分の条件で再度、冷却遠心機による遠心分離に付して、上清を分取した。この2回の遠心分離操作により、濾液中に含まれていたタンパク質や夾雑物を取り除いた。この後、孔径0.45μmのマイクロフィルターを濾材として用いた吸引濾過を行うことにより、2回の遠心分離操作で得られた上清に滅菌処理を施して、滅菌処理\*

\*まで施したスクワレン含有組成物70gを得た。

【0020】このようにして滅菌処理まで施したスクワレン含有組成物は僅かに黄色味を帯びたほぼ透明の液であり、その粘度は32.2cStであった（ウベローデ粘度計により測定）。また、スクワレンおよび総脂肪酸の含有量（2回測定）は、1回目が46.7%～53.3%（前者：スクワレン、後者：総脂肪酸）、2回目が48.2%～51.8%であった。上記スクワレン含有組成物の分析結果を表1に示す。

【0021】

【表1】

表1

分析項目	分析結果	検出限界	分析方法
スクワレン	47.45% ±1		ガスクロマトグラフ法
レチノール	5.90 mg/100g ±2		高速液体クロマトグラフ法
ビタミンD	検出せず	10 IU/100g	"
α-トコフェロール	28.0 mg/100g		"
β-トコフェロール	検出せず	0.1 mg/100g	"
γ-トコフェロール	検出せず	0.1 mg/100g	"
δ-トコフェロール	検出せず	0.1 mg/100g	"
水分	0.08%		加熱乾燥法
夾雑物	0.01%		
ゲルマニウム	検出せず	1 ppm	フェニルフルオロン法
PCB	2 ppm		ガスクロマトグラフ法
脂肪酸	52.55% ±1		ガスクロマトグラフ法

\*1：2回の測定結果の平均値

\*2：ビタミンA換算で19700IU/100mg

【0022】表1から明らかなように、本実施例1で最終的に得られたスクワレン含有組成物は、スクワレンを多量に含んでおり、スクワレン以外の有用物質としてレチノールおよびα-トコフェロールを比較的多量に含むと共に脂肪酸を多量に含んでいる。そして、このスクワレン含有組成物中に含まれる夾雑物の量は極めて少量である。

【0023】また、本実施例1で最終的に得られたスクワレン含有組成物中に含まれる脂肪酸の化学的組成を、下記条件のガスクロマトグラフ法により分析した。

・条件1

使用機種：SHIMAZU GC-9A〔島津製作所（株）製〕

検出器：FID

カラム：充填剤…5%アドバンス-DS/クロモソル

30 プw、80～100メッシュ

ガラスカラム…直径3mm×長さ2m

【0024】・条件2（上述の条件1では分離不能なりノレン酸-エイコサエン酸およびアラキドン酸-セトレン酸の分離のための条件である）

使用機種：SHIMAZU GC-9A〔島津製作所（株）製〕

検出器：FID

カラム：充填剤…ユニソール3,000/ユニポートC、80～100メッシュ

ガラスカラム…直径3mm×長さ2m

40 分析結果を表2に示す。

【0025】

【表2】

(5)

特開平6-125744

7

8

表2

脂 肪 酸 名	分析結果 (%)
14:0+ ミリスチン酸	1. 6
15:0 パルミチン酸	0. 2
16:0 パルミチル酸	17. 4
16:1 パルミトオレイン酸	7. 2
17:0 オクタデカン酸	0. 9
17:1 ヘプタデセン酸	0. 6
18:0 ステアリン酸	1. 1
18:1 オレイン酸	30. 8
18:2+ リノール酸	0. 5
18:3 リノレン酸	0. 5
20:1 エイコサエン酸	11. 5
20:4 $\omega$ 6 アラキドン酸	0. 5
20:5 エイコサペンタエン酸	1. 6
22:1 セトレイン酸	13. 5
22:5 イワシ酸	1. 4
22:6 ドコサヘキサエン酸	5. 0
24:1+ セラコレイン酸	5. 5
未同定脂肪酸	0. 2

【0026】表2から明らかなように、本実施例1で最終的に得られたスクワレン含有組成物は各種の脂肪酸を含有し、特に、パルミチル酸、オレイン酸、エイコサエン酸、およびセトレイン酸を比較的高濃度に含有している。

#### 【0027】毒性および有用性に関する試験

上述した実施例1と同様にして所定量のスクワレン含有組成物（滅菌処理まで施したもの）を分離し、下記①～⑤の各試験を行った。

#### 【0028】①急性毒性試験

dd系マウス（体重25g前後）を50個体用意し、スクワレン含有組成物を0.5g/日/個体の割合で7日間連続して各個体に経口投与することにより、急性毒性試験を行った。この結果、スクワレン含有組成物に急性毒性は認められなかった。また、副作用の発生も認められなかった。

#### 【0029】②亜急性毒性試験

dd系マウス（体重25g前後）を50個体用意し、スクワレン含有組成物を0.1g/日/個体の割合で60日間連続して各個体に経口投与することにより、亜急性毒性試験を行った。この結果、スクワレン含有組成物に亜急性毒性は認められなかった。また、副作用の発生も認められなかった。

#### 【0030】③エールリッヒ腹水癌に対する効果

dd系マウス（平均体重50g）を1群10個体として

2群用意し、各個体の腹腔にエールリッヒ腹水癌（癌細胞数： $1 \times 10^6$  個/ml）0.1mlを投与した。エールリッヒ腹水癌の接種の3日後から、一方の群の各個体にはスクワレン含有組成物を0.1g/日/個体の割合で連続して経口投与し、他方の群の各個体には0.85% NaCl水溶液を0.1g/日/個体の割合で連続して経口投与して、各群の生存個体数を観察した。結果を図1に示す。図1から明らかなように、スクワレン含有組成物を投与した群では、0.85% NaCl水溶液を投与した群よりも免疫効果日数（生存日数）が多い。このことから、スクワレン含有組成物の免疫賦活効果を確認することができる。

#### 【0031】④マウス血清力価に対する効果

dd系マウス（体重50g）を1個体用意し、この個体から採血して常法により血清を得、この血清と水疱性口内炎ウイルス（VSV）を感染させた感性細胞とを用いて常法によりインターフェロン力価を求めた。この後、血清を得るために用いたマウスの腹腔内に、スクワレン含有組成物0.1gを投与し、投与から24時間後および48時間後にそれぞれ採血して常法により血清を得、これらの血清のインターフェロン力価（相対値）を同様にして求めた。また対照として、他個体のマウスを用いて、スクワレン含有組成物に代えて生理食塩水を腹腔内投与した以外は上記と同様にして、生理食塩水の投与前、投与から24時間後および48時間後のインターフ

(6)

特開平6-125744

9

10

ェロン力価（相対値）を求めた。これらの結果を図2に示す。図2から明らかなように、スクワレン含有組成物を腹腔内投与することにより、投与から24時間後のインターフェロン力価が相対的に大幅に増大する。

【0032】⑤経口投与に伴う免疫系への影響  
dd系マウス（体重50g）を1個体用意し、この個体の骨髓、抹消血管、および脾臓からそれぞれ採血して、血液中の免疫担当細胞の合計数およびこの合計数に占める食細胞とB細胞の割合を求めた。また、この個体にス\*

\*クワレン含有組成物を0.5g/日/個体の割合で7日間連続して経口投与し、最初の投与から1日目、3日目、5日目、および7日目に骨髓、抹消血管、および脾臓からそれぞれ採血して、血液中の免疫担当細胞の合計数およびこの合計数に占める食細胞とB細胞の割合を求めた。これらの結果を表3に示す。

【0033】

【表3】

表3

	投与後の日数	免疫担当細胞の合計数 ( $\times 10^3/\text{ml}$ )	食細胞の割合 (%)	B細胞の割合 (%)
骨 髄	投 与 前	474	26.9	5.9
	1	1490	17.9	5.8
	3	773	25.0	6.1
	5	568	27.7	7.5
	7	837	17.4	2.4
抹 消 血 管	投 与 前	169	4.5	15.8
	1	335	3.0	14.0
	3	131	4.6	23.4
	5	231	4.2	24.1
	7	368	4.3	28.4
脾 臓	投 与 前	535	2.0	36.4
	1	813	1.8	35.2
	3	943	1.4	20.6
	5	1000	2.4	36.7
	7	1420	0.6	38.0

【0034】表3から明らかなように、骨髓、抹消血管、および脾臓からそれぞれ採血した血液中の免疫担当細胞の合計数および、これに占める食細胞の割合とB細胞の割合は、スクワレン含有組成物の経口投与前後で異常な変動を生じず、通常の変動範囲内であった。このことから、スクワレン含有組成物の経口投与は免疫担当細胞の数および、これに占める食細胞の割合とB細胞の割合とにとって無害であることがわかる。

【0035】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、

スクワレンおよびスクワレン以外の有用物質が共に安定に取り出されたスクワレン含有組成物を、深海鮫の肝臓から分離することができる。

【図面の簡単な説明】

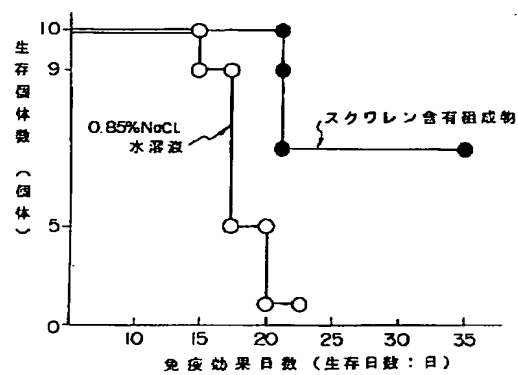
【図1】実施例1と同様にして分離したスクワレン含有組成物（滅菌処理まで施したもの）のエルリッヒ腹水癌に対する効果を示すグラフである。

【図2】実施例1と同様にして分離したスクワレン含有組成物（滅菌処理まで施したもの）のインターフェロン力価に対する効果を示すグラフである。

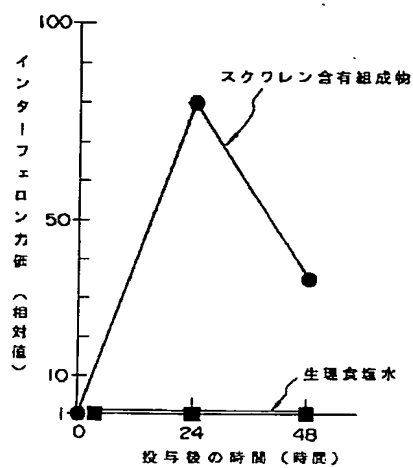
(7)

特開平6-125744

【図1】



【図2】





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**